

Een Placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd, parallelle groep, lange-termijn fase 3 onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van 50 microgram en 100 microgram eprotriome per dag in patiënten met familiäre heterozygote hypercholesterolemie die reeds een optimale standaardbehandeling krijgen

Gepubliceerd: 31-05-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Vergelijking van de werkzaamheid van eprotriome 50 microgram en eprotriome 100 microgram versus een placebo (verandering in percentage van LDL-C van de start tot week 12) bij HeFH patiënten met coronaire vaatziekten of een verhoogd risico daarop....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36068

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KBT009/ Akka studie

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

- Lipidenmetabolismestoornissen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

familiaire hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Karo Bio AB

Overige ondersteuning: Karo Bio AB te Novum in Zweden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eprotirome, Familiaire hypercholesterolaemie, LDL-C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

verandering in percentage van LDL-C tussen baseline en week 12

Secundaire uitkomstmaten

Verandering in percentage LDL-C van baseline tot Week 28, Week 52, Week 76 en

Week 100;

Verandering in percentage in andere lipiden en C-reactieve proteïne

De systemische blootstelling aan het genitreeerde reactieproduct KB42899

Effecten op het skelet door meting van de botmineraal-dichtheid

Cardiovasculaire veiligheid

Effecten en werking op het kniegewricht

Lange-termijn veiligheid en verdraagbaarheid van eprotirome

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een Placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd, parallelle groep, lange-t ... 1-05-2025

Er is een grote vraag naar een nieuwe behandeling voor arterosclerose. De sterftcijfers dalen wel als gevolg van de introductie van statinetherapie, maar de overlijdenskans blijft erg hoog. Er zijn groepen patiënten, zoals patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH), waarvoor er een medische noodzaak is voor verdere behandelingen als aanvulling op de statinetherapie. Aangezien patiënten met heterozygote FH (HeFH) vanaf de geboorte abnormaal hoge LDL-C levels hebben, hebben zij een hoog opstapelende LDL-C blootstelling. Zonder behandeling, bedraagt de gemiddelde leeftijd tot de ontwikkeling van coronaire hartziekten 40 tot 45 jaar bij mannen en 50 tot 55 jaar bij vrouwen, terwijl de ontwikkeling van coronaire atherosclerose reeds begint tussen de 20 en 30 jaar.

Reeds beschikbare lipidenverlagende middelen zoals ezetimibe, niacines, fibraten en galzuurbindende middelen zijn allen beperkt door slechte werkzaamheid en/of slechte verdraagzaamheid bij HeFH patiënten. Karo Bio heeft gekozen voor de ontwikkeling van eprotirome voor HeFH patiënten die een hoog risico hebben op de ontwikkeling van coronaire vaatziekten en waarvoor de medische nood groot is. Het potentiële voordeel van het eprotirome is substantieel door vermindering van het cardiovasculaire risico. Dyslipidemie is gebaseerd op de bekende fysiologische rol van schildklierhormonen in het lipidenmetabolisme. Een effect dat voornamelijk in de lever plaatsvindt. Schildklierhormonen verlagen het serum LDL-C, TG en Lp(a) en hebben andere potentieel gewenste werkingen op het lipo-proteinemetabolisme. Een overdaad aan schildklierhormonen gaat echter gepaard met ongewenste effecten op de hart, bot * en skeletspieren. Het gevolg is dat het gebruik van de analoge schildklierhormoonreceptor, voor de behandeling van dyslipidemie, alleen maar mogelijk is indien de effecten beperkt kunnen blijven tot de lever en dat een verstoring van schildklierhormoonreceptor gemedieerde effecten op organen anders dan de lever vermeden kunnen worden. Thyreomimetica, met een geschikt therapeutische toepassing creëren nieuwe mogelijkheden voor een verbeterde en gerichte therapie tegen dyslipidemie en arterosclerose. Eprotirome is een analoog schildklierhormoon, dat vergeleken met trijoodthyronine (T3), een minimale opname heeft in niet-hepatische weefsels. Eprotirome zorgt vervolgens voor een verlaging van de LDL-cholesterolniveaus en een verminderd cardiovasculair risico.

Doel van het onderzoek

Vergelijking van de werkzaamheid van eprotirome 50 microgram en eprotirome 100 microgram versus een placebo (verandering in percentage van LDL-C van de start tot week 12) bij HeFH patiënten met coronaire vaatziekten of een verhoogd risico daarop. Deze patiënten hebben reeds de optimale standaardbehandeling bestaande uit statines met of zonder ezetimibe.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, parallelle groep studie, bestaande uit een aanlooperperiode van 10 weken, een gerandomiseerde behandelingsperiode van 100 weken (bestaande uit 52-76 weken dubbelblinde behandeling en 24-48 weken open label behandeling) en een opvolgingsperiode van 12 weken.

Patiënten zullen gerandomiseerd worden in een ratio van 1:1:1 naar placebo, eprotriome 50 microgram of eprotriome 100 microgram.

Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandeling, blijven de patiënten op hun lipidenverlagende behandeling; het is niet toegestaan om andere lipidenveranderende middelen te gebruiken gedurende de eerste 12 weken.

Wanneer alle patiënten Visite 10 (Week 52) hebben gehad en de eerste 300 patiënten Visite 12 (Week 76) hebben gehad, zal de hoofdanalyse voor werkzaamheid en veiligheid uitgevoerd worden. Vanaf dit moment zal de behandelingstoewijzing gedeblindeerd worden en alle lipidenwaarden zullen beschikbaar worden gesteld aan de onderzoeker. Daarna zullen de patiënten hun gerandomiseerde studiemedicatie voortzetten in een open label behandelingsperiode van 48 weken. Patiënten die een placebo innemen, mogen andere lipidenverlagende middelen gebruiken indien dit nodig wordt geacht door de onderzoeker. Patiënten die eprotriome krijgen worden toegestaan om hun statinedosis aan te passen, ezetimibe toe te voegen of voorgeschreven visolieproducten toe te voegen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie bestaat uit: eprotriome 50 microgram per dag, 100 microgram per dag of placebo.

Inschatting van belasting en risico

De studie bestaat uit 112 weken verdeeld over 4 perioden, namelijk 1) screeningsperiode 2) dubbelblinde behandelingsperiode, 3) gedeblindeerde extensieperiode inclusief de slotvisite, gevolgd door 4) een follow up periode. De screening bestaat uit 2 bezoeken en vervolgens start de dubbelblinde periode van een jaar met 8 bezoeken. Hierna zijn er, afhankelijk van wanneer de patiënt begint, nog maximaal 4 bezoeken in de open label periode van 1 jaar. De patiënt stopt na de open label fase met studiemedicatie en er volgt een follow-up visite 12 weken later.

Gedurende het onderzoek wordt bij vrijwel elke visite nuchter bloed afgenomen (25-60 ml per keer) en een ECG gemaakt. Bij de helft van de visites dient men ook urine af te staan en vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen dit bijna elke visite te doen. Er zijn 7 lichamelijke onderzoeken. De eerste 300 patiënten zullen 4 DEXA-scans krijgen, 5 echocardiografie*s en extra bloedonderzoek (8.5 ml per keer). 20 patiënten zullen onderzocht worden op 24 uur farmacokinetiek. 30 patiënten zullen 3 keer een 24 uurs holter moeten dragen.

Tot nu toe zijn 445 deelnemers behandeld met eprotirome, waarvan er 303 behandeld zijn gedurende 10-12 weken. De meest voorkomende bijwerkingen in deze studies waren luchtweginfecties, hoofdpijn, beweging- en spierklachten en gastrointestinale klachten. Deze klachten waren meestal mild van aard en kortdurend.

Eprotirome lijkt op de lichaamseigen schildklierhormonen, het verschil is dat het enkel effect heeft in de lever, waardoor de schildklierhormoonbalans in de rest van het lichaam onveranderd blijft. Er zijn geen verstoringen ontdekt in de schildklierhormoonbalans gedurende de klinische studies die zijn uitgevoerd met eprotirome. Het is echter nog niet bekend of de schildklierhormoonbalans goed blijft gedurende een lange termijn behandeling. Mochten deze effecten zich voordoen, dan is dit gemakkelijk te detecteren en omkeerbaar.

Eprotirome werkt in de lever en is gelijkwaardig aan andere lipidenverlagende middelen. Eprotirome kan lever-enzymenwaarden in het bloed doen stijgen. Zoals met elke experimentele middelen, kunnen er onbekende bijwerkingen zijn en die kunnen optreden wanneer men alleen het medicijn inneemt of in combinatie met andere medicijnen.

Het effect van eprotirome op de zwangerschap is momenteel nog onbekend.

Contactpersonen

Publiek

Karo Bio AB

Novum
141 57 Huddinge
SE

Wetenschappelijk

Karo Bio AB

Novum
141 57 Huddinge
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Patiënten met vastgestelde HeFH die 18 jaar of ouder zijn op het moment van de screening.
- 2) Patiënten moeten ook het volgende hebben:
 - a. Aanwezigheid van klinische atherosclerose dat zich uit in een verhoogd risico op coronaire vaatziekten samen met een LDL-C boven 2 mmol/L op Visite 2, of
 - b. Aanwezigheid van 2 of meer risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten (anders dan HeFH) samen met een LDL-C boven de 2.5 mmol/L op Visite 2.
- 3) Patiënten moeten een optimale standaardbehandeling hebben, gedefinieerd als zijnde een stabiele dosis statines met of zonder ezetimibe gedurende op zijn minst 8 weken voor randomisatie.
Indien men een lagere dosis rosuvastatine, atorvastatine of simvastatine of elke dosis fluvastatine of pravastatine gebruikt, moet de reden hiervoor duidelijk beschreven worden.
- 4) Patiënten moeten de studie procedures begrijpen en akkoord gaan met hun deelname aan de studie door het ondertekenen van de toestemmingsverklaring bij Visite 1;
- 5) Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwen moeten een medisch aanvaarde vorm van anticonceptie gebruiken, van minimaal 4 weken voor de start van de studie en tot een minimum van 4 weken na de laatste visite van de patiënt.
Proefpersonen die gebruik maken van een systemische hormonale anticonceptie, moeten akkoord gaan met het gebruik van een extra anticonceptiemiddel (barrièremethode).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen geen andere dyslipidemische of metabole stoornissen hebben, die de evaluatie van eprotirome in HeFH zouden kunnen beïnvloeden, zoals een verhoogd serum TG boven 4.5 mmol/L, HbA1c boven 8.5%, secundaire dyslipidemie of voortzetting van of geplande aferese.; Patiënten mogen niet lijden aan hartziekten die mogelijk de evaluatie van de veiligheid van eprotirome kunnen beïnvloeden, zoals congestief hartfalen (NYHA III en IV), geplande percutane coronaire interventie, coronaire bypassoperatie, ongecontroleerde

hypertensie of aanwezigheid van cardio-elektrofysiologische instabiliteit inclusief ongecontroleerd sick sinus syndroom, sino-atriaal of atriaalventriculaire blok, ventriculaire aritmieën, ongecontroleerde atriumfibrilleren/boezemfladderden of ongecontroleerde supraventrikel tachycardie met een ventriculaire response rate of een QTcF boven 450 ms voor randomisatie.

Andere lipidenverlagende medicatie, met de uitzondering van statines en ezetimibe, zijn niet toegestaan. Ook patiënten met een medische of chirurgische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of de uitscheiding van de studiemedicatie significant kunnen beïnvloeden, worden uitgesloten.

Omdat eprotriome een schildklierhormoonreceptor agonist is, zijn patiënten met een gestoorde schildklierwerking, thyrotoxicose, gebruik van schildklierhormonen of anti-schildklier medicatie, uitgesloten. Medicijnen die testen naar schildklierwerking beïnvloeden, zijn ook niet toegestaan.

Omdat eprotriome zijn farmacologische actie uit in de lever, worden patiënten met leverdysfunctie uitgesloten voor de randomisatie, zoals AST of ALT of ALP boven 1.5 x ULN, totale bilirubine >ULN, actieve lever-en galaandoening, cholestase, of serologische aanwezigheid van actieve of verleden hepatitis B of hepatitis C, verkregen immunodeficiëntie syndroom, positieve serologische test voor menselijk immuundeficiëntievirus (HIV), aanzienlijk verbruik van alcohol of drugsmisbruik.

Patiënten met een serum creatinine boven 160 mmol/L of onverklaarbaar serum creatine kinase boven 3 x ULN worden uitgesloten.

Patiënten die een andere orale antibloedstollings therapie volgen dan vitamine K antagonisten en anti-bloedplaatjes agentia, worden uitgesloten.

Patiënten met volgende ziektes worden uitgesloten: reumatoïde artritis, voorgeschiedenis van kanker, voorgeschiedenis of hedendaagse primaire of secundaire bijnier-insufficiëntie of een andere conditie die volgens de onderzoeker de evaluatie en interpretatie van de werkzaamheid en/of de veiligheid van de data kan beïnvloeden.

Onderzoeksofzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 03-10-2011
Aantal proefpersonen: 160
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: eprotirome
Generieke naam: nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-001483-21-NL
CCMO	NL36435.018.11